



RETINOPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO

ANTÔNIO JOSÉ COIMBRA DOS SANTOS; SKARLLATY HORANA KILDRENA
FIDELIS GUERRA CUNHA; ISABELLA PRADO MUNUERA; MIGUEL DOS SANTOS
LEANDRO PEREIRA; MARIA EDUARDA BARBOSA SOARES

RESUMO

Os distúrbios oftalmológicos afetam uma parcela significativa da população, com maior prevalência entre idosos. Essas condições estão frequentemente associadas a doenças crônicas, como o diabetes mellitus (DM). Entre as complicações mais graves do DM destaca-se a retinopatia diabética (RD), principal causa de cegueira evitável em adultos economicamente ativos. A presente revisão busca compreender os processos fisiopatológicos envolvidos na RD, além de identificar os fatores que contribuem para sua progressão. Dessa forma, foram realizadas pesquisas nos bancos de dados PubMed, Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) sobre a temática e foram selecionados artigos publicados nos últimos 20 anos. Em síntese, a retinopatia diabética representa uma manifestação retiniana da microangiopatia diabética, cuja etiopatogenese está diretamente relacionada à hiperglicemia crônica.

Palavras-chave: Saúde oftalmológica; Distúrbios da retina; Prevenção.

1 INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma complicação microvascular progressiva do diabetes mellitus (DM), sendo uma das principais causas de cegueira evitável em adultos na idade produtiva no mundo (YAU et al., 2012). Uma condição resultante da hiperglicemia crônica, que induz alterações estruturais e funcionais nos vasos da retina, culminando em isquemia tecidual, aumento da permeabilidade vascular e anormalidade dos vasos (ANTONETTI et al., 2012). A RD pode ser definida em duas formas principais: a retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) e a retinopatia diabética proliferativa (RDP). A RDNP é caracterizada por microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exsudatos duros e alterações venosas, enquanto a RDP envolve o crescimento de neovasos patológicos na retina ou no disco óptico, predispondo à hemorragia vítrea e descolamento de retina (WILKINSON et al., 2003).

O edema macular diabético (EMD) é uma manifestação potencialmente presente em qualquer estágio da RD e é a principal causa de perda visual relacionada ao DM (AIELLO et al., 1998). Essa condição é decorrente do acúmulo de fluido na mácula, resultado da ruptura da barreira hematorretiniana interna, mediada por processos inflamatórios e disfunção endotelial (SIMÓ et al., 2010). Vários fatores de risco são responsáveis pelo desenvolvimento e progressão da RD, incluindo o tempo de duração do diabetes, controle glicêmico inadequado, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e presença de nefropatia diabética (CHEUNG et al., 2010). Diante da alta prevalência e do impacto potencial sobre a qualidade de vida, a compreensão da fisiopatologia e dos fatores de risco associados às RD é fundamental para estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e intervenção terapêutica.

A retinopatia diabética representa uma das complicações mais comuns e debilitantes do diabetes mellitus no cenário global e nacional. Estima-se que cerca de um terço das pessoas

com diabetes apresentem algum grau de RD, e aproximadamente 10% apresentem estágios avançados da doença, como retinopatia proliferativa ou edema macular diabético (YAU et al., 2012). No Brasil, estudos apontam prevalências variando de 30% a 40% entre pacientes com DM tipo 2, com percentuais ainda maiores entre aqueles com maior tempo de diagnóstico (MALERBI; FRANCO, 2001). A faixa etária mais acometida varia de 40 a 70 anos, refletindo a maior incidência de DM tipo 2 nessa população e o efeito cumulativo das lesões microvasculares ao longo do tempo (KLEIN et al., 2008). Existe uma forte associação entre a duração da doença e o grau de envolvimento da retina: após 20 anos do diagnóstico, mais de 90% dos pacientes com DM tipo 1 e aproximadamente 60% dos pacientes com DM tipo 2 desenvolverão algum estágio da RD (CHEUNG et al., 2010). Além disso, o controle glicêmico inadequado e fatores como hipertensão arterial e dislipidemia estão diretamente relacionados ao agravamento da condição (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP, 1998; STRATTON et al., 2000). Do ponto de vista da saúde pública, a RD é uma das principais causas de perda visual evitável, com implicações econômicas e sociais significativas, e requer estratégias de triagem sistemática, acompanhamento oftalmológico e educação em saúde para detecção precoce e tratamento eficaz (WONG; SUNG; KLEIN, 2018).

Estudos demonstram que sem diagnóstico e tratamento adequados, aproximadamente 50% dos pacientes com retinopatia diabética proliferativa evoluem para cegueira em até cinco anos, deixando claro a gravidade da doença e reforçando a importância de sua detecção precoce e manejo adequado, evitando complicações graves e permanentes (NEHEMY, 1998). Diante da expressiva prevalência da RD e das sérias repercussões em nível individual e coletivo, possuindo desde impactos econômicos e até mesmo sociais, torna-se essencial o aprofundamento do conhecimento sobre sua fisiopatologia e seus fatores de risco.

Desse modo, esse estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura acerca da retinopatia diabética, abordando amplamente a sua fisiopatologia e seus fatores de risco, buscando a compreensão clara dos seus mecanismos fisiopatológicos e também os fatores relacionados ao seu desenvolvimento e progressão.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, utilizando informações secundárias publicadas nas bases de dados: PubMed, Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), através da combinação isolada ou não dos descritores: Retinopatia Diabética, Diabetes Mellitus, Distúrbios oftalmológicos, Complicações do Diabetes. Foram encontrados 62 artigos e excluídos 30 artigos incompletos, com duplicidade da base de dados, não indexados, e que não atendam aos critérios de inclusão: monografias, outras revisões não integrativas, artigos com mais de 20 anos de publicação ou que não se encaixavam dentro do escopo da pesquisa.

No total foram utilizados como referência 32 artigos, tendo como propósito descrever a fisiopatologia da retinopatia diabética, bem como identificar os fatores de risco para essa importante questão de saúde pública.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alguns estudos têm reforçado os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na retinopatia diabética, ressaltando o impacto da hiperglicemia crônica sobre a estrutura e função da retina. A presença de níveis elevados de glicose no sangue promove desequilíbrios celulares, entre eles o aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), que são produzidas em excesso. Isso favorece a apoptose, além de prejudicar o equilíbrio vascular da retina e desencadear processos inflamatórios. Outro processo envolvido é a formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs), que ocorre quando a glicose se liga de forma não enzimática a proteínas e lipídios. Esses compostos se acumulam nas estruturas vasculares e interagem com receptores específicos

(RAGE), favorecendo reações inflamatórias, alterações na permeabilidade vascular e crescimento de vasos anormais. Além disso, a via dos polióis também é ativada, onde a glicose é convertida em sorbitol pela enzima aldose redutase, levando ao acúmulo intracelular com desequilíbrios osmóticos e reduz os níveis de NADPH, um cofator essencial para a regeneração da glutatona. A deficiência desse sistema de defesa antioxidante torna as células da retina ainda mais vulneráveis ao estresse oxidativo. A hiperglicemia favorece a ativação da proteína quinase C (PKC), por meio do aumento do diacilglicerol (DAG). Essa enzima está envolvida na modulação de várias funções vasculares e sua ativação está associada à produção excessiva de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), promovendo o surgimento de vasos frágeis e desorganizados, além de alterar a circulação local e aumentar o risco de oclusões capilares. A soma desses processos contribui para a manutenção de um estado inflamatório crônico, com liberação de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF- α , responsáveis por recrutar células de defesa e acentuar os danos às células endoteliais, intensificando o extravasamento de líquidos e o espessamento da membrana basal. Esses mecanismos bioquímicos acabam gerando alterações estruturais significativas na retina. Entre os principais danos observados estão a perda de pericitos, a degeneração de células endoteliais, o comprometimento da barreira hematorretiniana e o espessamento da membrana basal. (RODRIGUES et al., 2005).

A literatura destaca os danos estruturais causados pela retinopatia diabética, dentre eles o espessamento da membrana basal, pericitos, a degeneração de células endoteliais e a disfunção da barreira hematorretiniana. Em decorrência disso, são observadas manifestações morfológicas clínicas, como microaneurismas, hemorragias pontuais, deposição de lipoproteínas exsudativas, vazamento vascular, áreas de não perfusão e neovascularização, alterações hemorreológicas da retina, além de irregularidades em cones fotorreceptores. No entanto, esses achados não são uniformemente encontrados em todos os casos, variando conforme estágio, gravidade e classificação, proliferativa e não proliferativa, da doença. Ademais, com os estudos recentes, foi possível analisar que essas alterações neurais e inflamatórias observadas, em alguns casos, podem preceder esses danos vasculares visíveis, o que reforça a primordialidade de intervenções terapêuticas precoces e mais abrangentes (KUSUHARA et al., 2018).

Além dos danos estruturais, destaca-se o papel de fatores moleculares, como o fator de crescimento endotelial (VEGF) na progressão da retinopatia diabética. Nesse sentido, entende-se que o VEGF, compreende uma citocina potente e multifuncional que opera através de outros dois receptores (VEGFR-1 e VEGFR-2). Dessa forma, em situações de hipoxia, a produção de VEGF é estimulada por conta da sua alta afinidade com o VEGFR-1 que funciona como um modulador negativo que sequestra parte dessa molécula de VEGF, limitando sua ação temporariamente. Contudo, quando a quantidade de VEGF se eleva, esse excesso passa a ativar o VEGFR-2, o qual está associado a indução da angiogênese. Consequentemente, isso corrobora para a formação de neovasos anômalos que são estruturalmente frágeis e altamente permeáveis, o que leva ao acúmulo de líquido no espaço retiniano e favorece o edema macular diabético. Em virtude desses efeitos, tem sido essencial o desenvolvimento de terapias anti-VEGF, para conter a progressão da doença (Valiatti et al, 2011).

Em se tratando de fatores de risco (FR) para a retinopatia diabética (RD) podemos dividi-los em três categorias: não modificáveis, modificáveis e emergentes, as quais auxiliam na profilaxia dessa lesão retiniana. Nesse sentido, os FR não modificáveis englobam o tempo de duração do diabetes — uma vez que, quanto mais prolongada a exposição à hiperglicemia, maiores são as chances de lesões na retina, especialmente após 10 anos de diagnóstico —, a idade — posto que, a partir dos 51 anos, cada ano adicional aumenta o risco de desenvolvimento da RD — e a predisposição genética (FERRAZ, AA et al., 2016). Outrossim, os FR modificáveis, importantes na prevenção da retinopatia diabética, envolvem mudanças de hábitos físicos e alimentares (ex.: sedentarismo, obesidade, dislipidemia, glicemia elevada) e

controle de condições médicas pré-existent (ex.: hipertensão arterial, nefropatia). Além dos FR modificáveis ou não, alguns autores propõem um terceiro grupo, denominado fatores emergentes que consideram marcadores inflamatórios, variantes genéticas específicas — como a aldose redutase, o VEGF, a glicoproteína de membrana plasmática $\alpha 2\beta 1$ integrina (receptor plaquetário para colágeno) e o gene do receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) — e fatores epigenéticos como potenciais coadjuvantes no desenvolvimento da retinopatia diabética (FERRAZ, et al., 2016).

Estudo apontado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) realizado com 1.644 pessoas portadoras de DM tipo 1, demonstrou prevalência de 35,7% desses pacientes com retinopatia diabética. Pacientes com DM tipo 2, em um estudo que analisou 824 pacientes, tiveram resultados parecidos, apresentando 37,3% de indivíduos acometidos.

Concomitante a esses achados, Galvão et al. (2021) realizaram um estudo observacional transversal na cidade de Goiás (GO) e consideraram 219 pacientes com DM que foram atendidos por demanda espontânea, com objetivo de demonstrar a prevalência da retinopatia diabética nesse público. Foi identificado uma prevalência de 31,96%. O sexo masculino obteve maior expressividade, assim como a idade entre 51 e 70 anos e o IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$. De modo semelhante, um levantamento realizado em Luzerna (SC) analisou 136 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Os resultados mostraram que 38,4% apresentavam algum grau de retinopatia diabética, sendo a ocorrência mais frequente entre os pacientes do sexo masculino (JOST et al., 2010).

Sob tal viés, a identificação de biomarcadores pode monitorar a progressão e guiar novas terapias. O processo inflamatório desempenha função essencial, com mediadores como TNF- α e IL-6 elevando-se e contribuindo para a disrupção da barreira hematorretiniana. Além disso, a formação de Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs) e o estresse oxidativo promovem danos celulares e vasculares, com biomarcadores como MDA (Malondialdeído) e SOD (Superóxido Dismutase) sendo investigados. Nesse propósito, a angiogênese, caracterizada pelo crescimento anormal de vasos, é impulsionada pelo VEGF-A (Fator de Crescimento Endotelial Vascular A), alvo das terapias anti-VEGF. Portanto, fatores neuroprotetores como BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) e PEDF (Fator Derivado do Epitélio Pigmentar), que têm seus níveis alterados na doença, são importantes para a saúde da retina, de modo a propiciar o surgimento de novas estratégias terapêuticas não invasivas (SHAKTHIYA et al., 2025).

A implementação de programas de rastreamento com retinografia colorida demonstra um impacto significativo na detecção precoce de pacientes diabéticos com alto risco de retinopatia diabética, permitindo o encaminhamento ágil para atendimento oftalmológico especializado e, conseqüentemente, a redução da morbidade associada ao tratamento tardio (BORTOLI et al., 2022). Em um estudo retrospectivo, a retinografia possibilitou a identificação de 15,68% dos pacientes com alto risco, facilitando seu acesso a intervenções necessárias (CHAGAS et al., 2021). Essa abordagem preventiva é de suma importância, especialmente considerando que a retinopatia diabética frequentemente causa cegueira quando não diagnosticada e tratada precocemente (FRANCO et al., 2022).

As terapias anti-VEGF representam um avanço notável nas perspectivas de tratamento. Nesse sentido, a avaliação da segurança e eficácia desses tratamentos, incluindo aflibercept, ranibizumabe e bevacizumabe, tem confirmado resultados consistentes com estudos globais, com uma baixa incidência de eventos adversos graves e melhora significativa na acuidade visual e na espessura subfoveal central para diversas condições oculares, incluindo o edema macular diabético (BULLA et al., 2024). Essa validação em um contexto de prática clínica cotidiana reforça a importância contínua desses agentes no manejo da retinopatia diabética e outras patologias maculares.

Dessarte, a necessidade de políticas públicas eficazes para o controle da retinopatia

diabética é evidente, uma vez que a doença atinge um grande número de indivíduos, ocasionando diversos impactos na saúde visual. Além do mais, a prevalência geral de retinopatia diabética em adultos brasileiros com diabetes mellitus é de 36,28%, com variações geográficas e maior incidência em pacientes com maior duração do diabetes (CHAGAS et al., 2023). Essa heterogeneidade aponta para a importância de estudos multicêntricos com metodologias padronizadas para melhor alocação de recursos. Logo, a associação entre fluxo sanguíneo microcirculatório basal e fatores como pressão de pulso e colesterol HDL em pacientes com diabetes tipo 2 sugere a complexidade dos fatores fisiológicos envolvidos e a necessidade de abordagens terapêuticas abrangentes (BAHADORAN et al., 2023).

Dessa maneira, é fundamental prevenir a retinopatia diabética por intermédio do fortalecimento de políticas públicas de rastreamento e da diminuição dos fatores de risco modificáveis a fim de atenuar quadros graves de tal patologia, salvaguardando a saúde e o bem-estar da população.

4 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a retinopatia diabética mantém seu status como importante desafio em saúde pública, exigindo abordagem multidisciplinar fundamentada na medicina baseada em evidências. O reconhecimento e manejo dos fatores de risco associados configuram-se como pilares essenciais para a prevenção da progressão da doença, com reflexos diretos na redução da morbimortalidade e preservação da qualidade de vida dos pacientes diabéticos. Estudos longitudinais corroboram que intervenções precoces e sistematizadas impactam significativamente no curso natural desta complicação microvascular.

REFERÊNCIAS

- AIELLO, L. P. et al. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*, v. 21, n. 1, p. 143–156, 1998.
- ANTONETTI, D. A. et al. Diabetic Retinopathy: Seeing Beyond Glucose-Induced Microvascular Disease. *Diabetes*, v. 61, n. 1, p. 23–36, 2012.
- BAHADORAN, Z. et al. Vascular nitric oxide resistance in type 2 diabetes. *Cell Death and Disease*, v. 14, n. 7, 11 jul. 2023.
- BORTOLI, J. Q. et al. Retinografia como forma de rastreio de retinopatia diabética em hospital terciário do Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 81, 2022.
- BOSCO, Adriana et al. Retinopatia diabética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, Rio de Janeiro, v. 49, n. 2, p. 217–227, 2005. DOI: 10.1590/S0004-27302005000200007.
- BULLA, M. C.; LAVINSKY, D. Real-world safety and efficacy of Anti-VEGF treatment in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 88, n. 4, p. 1–8, 1 jan. 2025.
- BUSNELLO, JM Relação entre retinopatia diabética e fatores de risco. *Revista de Saúde Pública*, v. 55, p. 1-10, 2021. Disponível em: https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/42775/1/JULIA_MARA_BUSNELLO.pdf. Acesso em: 12 jul. 2025.
- CHAGAS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Brazil: a systematic review with meta-analysis. v. 15, n. 1, 2 mar. 2023.

CHEUNG, N.; MITCHELL, P.; WONG, T. Y. Diabetic retinopathy. *The Lancet*, v. 376, n. 9735, p. 124–136, 2010.

FERRAZ, AA et al. Fatores de risco para retinopatia diabética. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 3, pág. 195-200, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abo/a/zy3tXxWQwhZTRWxw7wZLZsk/>. Acesso em: 12 jul. 2025.

FRANCO, E. M.; SILVA, L. N.; ROCHA, L. D. F.; BATISTA, M. A. A.; SATHLER, Y. G.; PAIVA, L. D. T.; FRANCO, C. M. A.; DURANTE, B. C. Revisão bibliográfica: retinopatia diabética / Literature review: diabetic retinopathy. *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 35257–35264, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n5-168.

Galvão, Fernanda Mendonça; Silva, Yael Porto; Resende, Mateus Inácio Lemes de; Barbosa, Frederico Romano; Martins, Thiago Alves; Carneiro, Luciana Barbosa. Prevalência e fatores de risco para retinopatia diabética em pacientes diabéticos atendidos por demanda espontânea: um estudo transversal. *Rev. bras.oftalmol.*, v. 80, n. 3, e0006, jun. 2021.

JOST, Bárbara Sawitzki et al. Prevalência de retinopatia diabética na população portadora de diabetes mellitus tipo 2 do município de Luzerna-SC. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 73, p. 259-265, 2010.

KLEIN, R. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, v. 115, n. 11, p. 1859–1868, 2008.

KUSUAHARA, Sentaro et al. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: The Old and the New. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2018. Disponível em: <<https://www.e-dmj.org/upload/pdf/dmj-42-364.pdf>>. Acesso em: 12 Jul. 2028.

MALERBI, F. K.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetic retinopathy in Brazil: a screening for eye disease in Brazilian cities. *Diabetes Care*, v. 24, n. 4, p. 741–743, 2001.

STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, v. 321, n. 7258, p. 405–412, 2000.

MALLMANN, F.; CANANI, L. H. Intravitreal neurodegenerative and inflammatory mediators in proliferative diabetic retinopathy. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 82, n. 4, 1 jan. 2019.

NEHEMY, Mário Luiz. Retinopatia diabética. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, São Paulo, v. 61, n. 3, p. 366–370, 1998. DOI: 10.5935/0004-2749.19980067.

OBROSOVA, I. G. Increased Sorbitol Pathway Activity Generates Oxidative Stress in Tissue Sites for Diabetic Complications. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 7, n. 11-12, p. 1543–1552, nov. 2005

OLIVEIRA, JF et al. Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 3, pág. 123-128, 2021. Disponível em:

<https://www.rbojournal.org/article/fatores-de-risco-e-incidencia-da-retinopatia-diabetica/> .
Acesso em: 12 jul. 2025.

RODRIGUES, Ticiana C. et al. Homeostase pressórica e complicações microvasculares em pacientes diabéticos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 49, p. 882-890, 2005.